

УДК 547.856.1+547.869.5+547.892

Д.Ж. Кут ^а, М.М. Кут ^а, Є.М. Остапчук ^б, М.Ю. Онисько ^а**РЕГІО- ТА СТЕРЕО-СЕЛЕКТИВНА ГАЛОГЕНОІНДУКОВАНА ЦИКЛІЗАЦІЯ
ТЕРМІНАЛЬНИХ АЛКІНІЛЬНИХ ТІОЕТЕРІВ 3-ФЕНІЛХІАЗОЛІН-4-ОНУ**^а ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна^б Enamine Ltd., м. Київ, Україна

В даній роботі наведені результати дослідження процесу електрофільної гетероциклізації термінальних алкінільних тіоетерів хіназолін-4-ону під дією галогенів. Вихідні 2-(бут-3-ін-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3*H*)-он та 2-(пент-4-ін-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3*H*)-он одержані алкілуванням в спиртово-лужному середовищі 2-тіоксохіназолін-4-ону бутиніл та пентиніл бромідом відповідно. Встановлено, що взаємодія 2-(бут-3-ін-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3*H*)-ону з бромом, йодом та бромідом йоду відбувається регіо- та стерео-селективно і приводить до утворення галогенідів 1-(галогенометиліден)-6-оксо-5-феніл-2,3,5,6-тетрагідро-1*H*-[1,3]тіазіно[3,2-*a*]хіназолінію ангулярної будови у вигляді *E*-ізомерів. Натомість, при галогеноіндукованій гетероциклізації 2-(пент-4-ін-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3*H*)-ону анелюється тіазепіновий цикл до хіназоліну з утворенням триброміду *E*-1-(бромометиліден)-7-оксо-6-феніл-1,2,3,4,6,7-гексагідро-[1,3]тіазепіно[3,2-*a*]хіназолінію та моноброміду *E*-1-(йодометиліден)-7-оксо-6-феніл-1,2,3,4,6,7-гексагідро-[1,3]тіазепіно[3,2-*a*]хіназолінію. Знайдено, що збільшення довжини термінального алкінільного замісника на одну метиленову групу впливає на регіоселективність процесу галоциклізації, але не впливає на стереоселективність.

Ключові слова: 2-(бут-3-ін-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3*H*)-он, 2-(пент-4-ін-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3*H*)-он, галогеногетероциклізація, регіо-(стерео-)селективність, галогеніди [1,3]тіазіно[3,2-*a*]хіназолінію; галогеніди [1,3]тіазепіно[3,2-*a*]хіназолінію.

DOI: 10.32434/0321-4095-2023-151-6-124-128**Вступ**

Ненасичені алкільні похідні азагетероциклів добре себе зарекомендували як зручні субстрати для реакцій з електрофільними реагентами. Наявність додаткового ендо- чи екзо-циклічного нуклеофільного центру в алкєнільних (алкінільних) азагетероциклах створює передумови до анелювання додаткового циклу внаслідок реакції електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації [1–7]. Алкінільфункціоналізовані азагетероцикли в реакціях з електрофільними реагентами є менш активними в порівнянні з алкєнільними аналогами, тому відповідні літературні відомості обмежені [8–11]. Раніше повідомлялося про телуроіндуковану гетероциклізацію пропаргільних тіоетерів хіназоліну [11], яка відбувається регіо- і стерео-селективно з утворенням

тіазолінохіназолінів у вигляді одного конфігураційного ізомеру. Натомість, літературні дані з електрофільної циклізації термінальних бутінільних та пентінільних тіоетерів хіназоліну відсутні. Такі субстрати в реакціях з електрофільними реагентами внаслідок гетероциклізації можуть анелювати додатковий азагетероцикл до хіназоліну з екзоциклічним С=С зв'язком, що створює передумови для дослідження регіо- та стерео-селективності процесу електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації. Тому дослідження галогенування бутінільного та пентінільного тіоетерів хіназоліну є актуальним.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ¹H (400 МГц) отримано на спектрометрі Mercury-400 та ¹³C (126 МГц) — на спектрометрі Bruker 170 Avance 500 відносно

© Д.Ж. Кут, М.М. Кут, Є.М. Остапчук, М.Ю. Онисько, 2023



This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

D.Zh. Kut, M.M. Kut, E.M. Ostapchuk, M.Yu. Onysko

ТМС. Елементний аналіз виконано на приладі Elementar Vario MICRO. 2-Тіоксо-3-феніл-2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-он 1 синтезовано за методикою [12] з використанням триетиламіну як розчинника.

Методика синтезу тіоетерів 3, 4

До 3 ммоль 3-феніл-2-тіоксо-2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-ону 1 додають 4 ммоль КОН, розчиненого у 1 мл води і 15 мл етанолу. Суміш нагрівають до повного розчинення, додають 4 ммоль бутініл(пентініл) броміду. Реакційну суміш перемішують 2 год при кімнатній температурі. Осад фільтрують, сушать і кристалізують з етанолу.

2-(Бут-3-ін-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3H)-он 2

Вихід 93%, $T_{\text{пл}}$ 124–126°C. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч. (J , Гц): 2,61 (2H, м, $-\text{CH}_2-$); 2,91 (1H, с, $\equiv\text{CH}$); 3,27 (2H, т, $J=7,1$, SCH_2); 7,45 (2H, м, Ar); 7,49 (1H, д, $J=7,5$, Ar); 7,56 (3H, м, Ar); 7,62 (1H, д, $J=8,1$, Ar); 7,84 (1H, т, $J=7,6$, Ar); 8,08 (1H, д, $J=7,7$, Ar). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 160,7; 156,9; 147,2; 135,9; 134,9; 129,8; 129,4; 129,4; 126,5; 126,0; 125,9; 119,6; 82,6; 72,5; 30,8; 18,0. Знайдено, %: С 70,47; Н 4,56; N 9,05; S 10,37. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$. Розраховано, %: С 70,56; Н 4,61; N 9,14; S 10,46.

2-(Пент-4-ін-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3H)-он 3

Вихід 90%, $T_{\text{пл}}$ 100–101°C. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч. (J , Гц): 1,82 (2H, м, $-\text{CH}_2-$); 2,26 (2H, т, $J=5,7$, $-\text{CH}_2-$); 2,83 (1H, с, $\equiv\text{CH}$); 3,19 (2H, т, $J=7,2$, SCH_2); 7,45 (3H, м, Ar); 7,54 (3H, м, Ar); 7,61 (1H, д, $J=8,1$, Ar); 7,82 (1H, т, $J=7,5$, Ar); 8,07 (1H, д, $J=7,8$, Ar). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 160,7; 157,0; 147,3; 135,9; 134,8; 129,7; 129,4; 126,5; 126,0; 125,9; 119,6; 83,5; 71,8; 30,7; 27,2; 16,9. Знайдено, %: С 71,16; Н 4,94; N 8,68; S 9,91. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$. Розраховано, %: С 71,22; Н 5,03; N 8,74; S 10,01.

Методика синтезу тригалогенідів 1-(галогенметиліден)-6-оксо-5-феніл-2,3,5,6-тетрагідро-1H-[1,3]тіазино[3,2-а]хіназолін-11-ію 4,5 та триброміду 1-(бромометиліден)-7-оксо-6-феніл-1,2,3,4,6,7-гексагідро-[1,3]тіазепіно[3,2-а]хіназолін-12-ію 7

До розчину 2 ммоль 2-(бут-3-ін-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3H)-ону 2 або 2-(пент-4-ін-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3H)-он 3 у 15 мл хлороформу додають розчин галогену (4 ммоль) в 10 мл хлороформу. Суміш перемішують 8 годин (бром) чи 24 години (йод). Осад фільтрують та промивають хлороформом.

Трибромід 1-(бромометиліден)-6-оксо-5-

феніл-2,3,5,6-тетрагідро-1H-[1,3]тіазино[3,2-а]хіназолін-11-ію 4

Вихід 83%, $T_{\text{пл}}$ 184–186°C. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч. (J , Гц): 3,53 (2H, м, $-\text{CH}_2-$); 4,16 (2H, м, SCH_2); 7,27 (1H, с, $\equiv\text{CH}$); 7,55 (2H, м, Ar); 7,68 (3H, м, Ar); 7,81 (1H, т, $J=7,5$, Ar); 7,96 (1H, д, $J=8,5$, Ar); 8,11 (1H, т, $J=7,9$, Ar); 8,29 (1H, д, $J=7,8$, Ar). Знайдено, %: С 34,45; Н 2,14; N 4,39; S 5,06. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Br}_4\text{N}_2\text{OS}$. Розраховано, %: С 34,54; Н 2,25; N 4,48; S 5,12.

Трійодид 1-(йодометиліден)-6-оксо-5-феніл-2,3,5,6-тетрагідро-1H-[1,3]тіазино[3,2-а]хіназолін-11-ію 5

Вихід 84%, $T_{\text{пл}}$ 263–265°C. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч. (J , Гц): 3,52 (2H, м, $-\text{CH}_2-$); 4,13 (2H, м, SCH_2); 7,34 (1H, с, $\equiv\text{CH}$); 7,55 (2H, м, Ar); 7,68 (3H, м, Ar); 7,81 (1H, т, $J=7,5$, Ar); 7,89 (1H, д, $J=8,5$, Ar); 8,11 (1H, т, $J=7,9$, Ar); 8,30 (1H, д, $J=7,8$, Ar). Знайдено, %: С 26,48; Н 1,66; N 3,35; S 3,86. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{I}_4\text{N}_2\text{OS}$. Розраховано, %: С 26,56; Н 1,73; N 3,44; S 3,94.

Трибромід 1-(бромометиліден)-7-оксо-6-феніл-1,2,3,4,6,7-гексагідро-[1,3]тіазепіно[3,2-а]хіназолін-12-ію 7

Вихід 86%, $T_{\text{пл}}$ 163–164°C. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч. (J , Гц): 2,21 (2H, м, $-\text{CH}_2-$); 3,00 (2H, м, $-\text{CH}_2-$); 3,57 (2H, м, SCH_2); 7,67 (2H, м, Ar); 7,75 (3H, м, Ar); 7,93 (1H, т, $J=8,0$, Ar); 8,27 (1H, т, $J=8,0$, Ar); 8,43 (1H, д, $J=8,6$, Ar); 8,56 (1H, д, $J=8,5$, Ar); 9,08 (1H, с, $\equiv\text{CH}$). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч.: 164,1; 156,6; 136,8; 136,0; 135,5; 131,7; 131,0; 130,1; 128,9; 127,4; 123,5; 118,7; 117,7; 33,2; 32,1; 25,2. Знайдено, %: С 35,58; Н 2,46; N 4,30; S 4,96. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Br}_4\text{N}_2\text{OS}$. Розраховано, %: С 35,66; Н 2,52; N 4,38; S 5,01.

Методика синтезу бромідів 1-(йодометиліден)-6-оксо-5-феніл-2,3,5,6-тетрагідро-1H-[1,3]тіазино[3,2-а]хіназолін-11-ію 6 та 1-(йодометиліден)-7-оксо-6-феніл-1,2,3,4,6,7-гексагідро-[1,3]тіазепіно[3,2-а]хіназолін-12-ію 8

До 3 ммоль 2-(бут-3-ін-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3H)-ону 2 або 2-(пент-4-ін-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3H)-он 3, розчиненого в 10 мл льодяної оцтової кислоти, прикачують 60 мл розчину броміду йоду в оцтовій кислоті ($\text{C}(\text{I}2\text{r})=0,05$ моль/л) при постійному перемішуванні. Реакційну суміш перемішують 16 годин. Осад фільтрують та промивають льодяною оцтовою кислотою.

Бромід 1-(йодометиліден)-6-оксо-5-феніл-2,3,5,6-тетрагідро-1H-[1,3]тіазино[3,2-а]хіназолін-11-ію 6

Вихід 81%, $T_{\text{пл}}$ 259–261°C. ^1H ЯМР (400 МГц,

DMSO- d_6), δ , м.ч. (J , Гц): 3,51 (2H, м, $-\text{CH}_2-$); 4,29 (2H, м, SCH_2); 7,34 (1H, с, $=\text{CH}$); 7,55 (2H, м, Ar); 7,69 (3H, м, Ar); 7,81 (1H, т, $J=7,6$, Ar); 7,89 (1H, д, $J=8,6$, Ar); 8,11 (1H, т, $J=8,0$, Ar); 8,30 (1H, д, $J=7,8$, Ar). Знайдено, %: С 42,07; Н 2,67; N 5,38; S 6,19. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrIN}_2\text{OS}$. Розраховано, %: С 42,13; Н 2,75; N 5,46; S 6,25.

Бромід 1-(йодометиліден)-7-оксо-6-феніл-1,2,3,4,6,7-гексагідро-[1,3]тіазепіно[3,2- a]хіназолін-12-ію 8

Вихід 80%, $T_{\text{пл}}$ 145–147°C. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ , м.ч. (J , Гц): 2,22 (2H, м, $-\text{CH}_2-$); 3,00 (2H, т, $J=6,5$, $-\text{CH}_2-$); 3,58 (2H, т, $J=6,5$, SCH_2); 7,68 (2H, м, Ar); 7,77 (3H, м, Ar); 7,95 (1H, т, $J=7,7$, Ar); 8,27 (1H, т, $J=7,9$, Ar); 8,43 (1H, д, $J=7,9$, Ar); 8,56 (1H, д, $J=8,5$, Ar); 9,09 (1H, с, $=\text{CH}$). Знайдено, %: С 43,20; Н 2,98; N 5,23; S 5,99. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrIN}_2\text{OS}$. Розраховано, %: С 43,29; Н 3,06; N 5,31; S 6,08.

Результати та їх обговорення

Вихідними субстратами для дослідження процесу електрофільної гетероциклізації вибрані термінальні алкінільні тіоетери хіназоліну: 2-(бут-3-ін-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3H)-он 2 та 2-(пент-4-ін-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3H)-он 3, які одержували реакцією алкілування 2-тіоксо-3-феніл-2,3-дигідрохіназолін-4(1H)-ону 1 відповідними алкінілбромідами в спиртоволужному середовищі (схема 1).

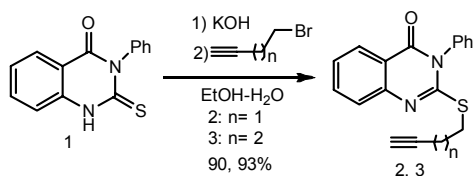


Схема 1. Синтез термінальних алкінільних тіоетерів 2, 3

Довжина вуглецевого ланцюга термінального алкінільного замісника може змінювати регіохімію процесу галогенотетрациклізації. Тому для порівняння з галоциклізацією пропаргілтіохіназоліну [10] досліджено галогенування 2-(бут-3-ін-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3H)-ону 2. Реакцію тіоетеру 2 з надлишком бромю та йоду проводили в хлороформі, а броміду йоду в оцтовій кислоті при кімнатній температурі та постійному перемішуванні реагентів (бром – 8 годин, йод – 24 години, броміду йоду – 16 год). Встановлено, що в результаті реакції відбувається анелювання тіазинового циклу до остова хіназоліну з утворенням тригалогенідів 4, 5 та моноброміду 6 1-(галогенометиліден)-6-оксо-5-феніл-2,3,5,6-тетрагідро-1H-[1,3]тіазіно[3,2-

a]хіназолінію (схема 2). Склад солей 4–6 доведено елементним аналізом.

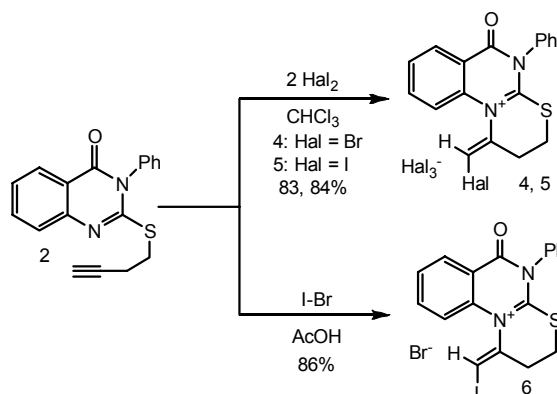


Схема 2. Галогенування 2-(бут-3-ін-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3H)-ону 2

Будову одержаних солей підтверджено спектрально. Так, в спектрі ЯМР ^1H трийодиду 1-(йодометиліден)-6-оксо-5-феніл-2,3,5,6-тетрагідро-1H-[1,3]тіазіно[3,2- a]хіназолінію 5 наявні сигнали протонів тіазинового циклу у вигляді двох мультиплетних сигналів при 4,13 та 3,52 м.ч. Сигнал протону екзоциклічної йодометиліденової групи проявляється в спектрі при 7,34 м.ч, що свідчить про утворення одного конфігураційного ізомеру. Сигнали протонів фенільного та o -феніленового кілець проявляються в інтервалі від 7,55 до 8,30 м.ч.

Для визначення регіоселективності галоциклізації збільшили довжину алкінільного замісника ще на одну метиленову групу. Дослідження впливу даного структурного фактора здійснено галогенуванням термінально незаміщеного 2-(пент-4-ін-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3H)-ону 3. Взаємодію бромю та броміду йоду з тіоетером 3 проводили в умовах аналогічних як при галогенуванні бутінільного тіоетеру 2. Встановлено, що перемішування вихідних реагентів при кімнатній температурі приводить до утворення триброміду 1-(бромометиліден)-7-оксо-6-феніл-1,2,3,4,6,7-гексагідро-[1,3]тіазепіно[3,2- a]хіназолінію 7 та моноброміду 1-(йодометиліден)-7-оксо-6-феніл-1,2,3,4,6,7-гексагідро-[1,3]тіазепіно[3,2- a]хіназолінію 8 (схема 3).

Будову солі 7 підтверджено спектрами ЯМР ^1H та ^{13}C . В спектрі ЯМР ^1H триброміду 7 наявний один синглетний сигнал протона бромометиліденової групи при 9,08 м.ч., що свідчить про утворення одного геометричного ізомеру. Сигнали протонів тіазепінового циклу проявляють-

ся на сильнопольній ділянці спектра у вигляді трьох мультиплетних сигналів при 3,57 м.ч., 3,00 м.ч. та 2,21 м.ч., відповідно. Для фрагменту хіназолінового циклу та фенільної групи в положенні 3 хіназоліну спостерігають спектральні закономірності аналогічні тіазінохіназоліновим солям 4–6.

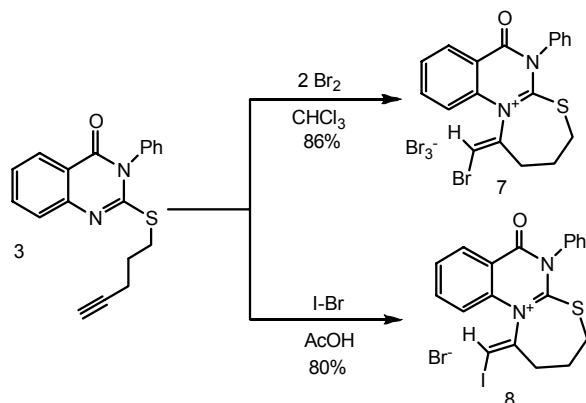
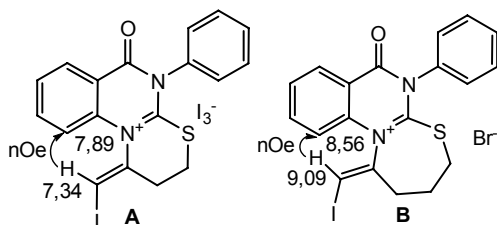


Схема 3. Галогенування 2-(пент-4-ін-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3*H*)-ону 3

Для визначення конфігурації екзоциклическої галогенометиліденової групи було здійснено дослідження ЯЕО (NOE) сполуки 5, де знайдені кореляції між протоном групи =CHІ (7,34 м.ч.) та С-10 атомом хіназолінового циклу (7,89 м.ч.) із значенням КССВ 70 Hz (рис. А). Наявність даної взаємодії свідчить про утворення *E*-ізомеру. Хімічний зсув сигналів протонів галогенометиліденової групи триброміду 4 та моноброміду 6 становить 7,27 м.ч. та 7,34 м.ч., відповідно, що дозволяє стверджувати, що електрофільна внутрішньомолекулярна циклізація бутінільного тіоетеру 2 під дією галогенів відбувається стереоселективно з утворенням солей тіазінохіназолінів *E*-конфігурації.

Дослідження по ЯЕО проведені і для йодометиліден заміщеного тіазепінохіназоліній броміду 8, де знайдені кореляції йодометиліденово-



Дані спектрів гомоядерних кореляцій трийодиду 5 (А) та моноброміду 8 (В)

го протона (9,09 м.ч.) з С-11 атомом хіназолінового циклу (8,56 м.ч.) з КССВ 119,0 Hz (Рис. В), що підтверджує утворення саме *E*-ізомеру в результаті галогеногетероциклізації. Хімічний зсув протона бромометиліденової групи (9,08 м.ч.) в триброміді тіазепінохіназолінію 7 підтверджує стереоселективність реакції галогенування. 2-(пент-4-ін-1-ілтіо)-3-фенілхіназолін-4(3*H*)-ону 3.

Висновки

Таким чином, галогенування термінально незаміщених бутінільного та пентінільного тіоетерів хіназоліну відбувається регіо- та стереоселективно з утворенням галогенідних солей тіазіно-(тіазепіно-)хіназолінів *E*-конфігурації.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Синтез та перетворення солей тіазінобензотіазолію / Галега О.В., Повідайчик М.В., Свалявін О.В., Остапчук Є.М., Онисько М.Ю. // Питання хімії та хім. технолог. – 2023. – № 2. – С.61-66.
2. *Halogenoheterocyclization* of terminal and internal 2-allylthio-3-methyl(phenyl)-7-trifluoromethylquinazolin-4-ones / Kut D., Kut M., Svalyavin O., Onysko M., Lendel V. // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2022. – Vol.197. – No. 12. – P.1255-1262.
3. *Slivka M., Korol N.* Synthesis of mononuclear heterocycles via electrophilic cyclization // *Monatsh. Chem.* – 2022. – Vol.153. – P.1-8.
4. *Slivka M., Korol N.* Condensed pyridopyrimidines and pyridopyrazines containing a bridgehead nitrogen atom: synthesis, chemical properties and biological activity // *Curr. Org. Chem.* – 2021. – Vol.25. – No. 12. – P.1429-1440.
5. *Kut M.M., Onysko M.Y.* Synthesis of functionalized azolo(azino)quinazolines by electrophilic cyclization (microreview) // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2021. – Vol.57. – No. 5. – P.528-530.
6. *Kut M.M., Onysko M.Y.* Aryltellurium trihalides in the synthesis of heterocyclic compounds (microreview) // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2020. – Vol.56. – No. 5. – P.503-505.
7. *Slivka M., Onysko M.* The use of electrophilic cyclization for the preparation of condensed heterocycles // *Synthesis.* – 2020. – Vol.53. – No. 19. – P.3497-3512.
8. *Regio- and stereoselective synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts via electrophilic heterocyclization of 3-S-propargylthio-4H-1,2,4-triazoles and their antimicrobial activity / Slivka M., Korol N., Pantyo V., Baumer V., Lendel V.* // *Heterocycl. Commun.* – 2017. – Vol.23. – No. 2. – P.109-113.
9. *Stereoselective synthesis of (E)-halomethylidene-[1,3]thiazolo[3,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidinium and analogous [1,3]oxazolo[3,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidinium halides starting from 3-N-substituted 2-propargylthio(oxy)thieno[2,3-d]pyrimidin-*

4-ones / Slivka M., Krivovjaz A., Slivka M., Lendel V. // *Heterocycl Commun.* – 2013. – Vol.19. – No. 3. – P.189-193.

10. *Heterocyclization* reactions of 2-(2-propynylthio)-4(1H)-quinazolinone derivatives when treated with electrophilic and nucleophilic reagents / Zborovskii Y.L., Orysyk V.V., Dobosh A.A., Staninets V.I., Pirozhenko V.V., Chernega A.N. // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2003. – Vol.39. – P.1099-1106.

11. *Електрофільна* циклізація пропаргільних тіоетерів 3-метил(феніл)-2-(проп-2-ін-1-ілтіо)-7-(трифлуорометил)хіназолін-4(3H)-онів тетрагалогенідами телуру / Кут Д.Ж., Кут М.М., Онисько М.Ю., Лендел В.Г. // *Питання хімії та хім. технол.* – 2021. – № 6. – С.40-44.

12. *Lakham R., Singh O.P.* Syntheses of some new 4(3H)-quinazolinones as potential CNS active agents // *Arch. Pharm.* – 1985. – Vol.318. – No. 3. – P.228-238.

Надійшла до редакції 11.09.2023

REGIO- AND STEREO-SELECTIVE HALOGEN-INDUCED CYCLIZATION OF TERMINAL ALKYNYL THIOETHERS OF 3-PHENYLQUINAZOLINE-4-ONE

D.Zh. Kut^a, M.M. Kut^a, E.M. Ostapchuk^b, M.Yu. Onysko^{a}*

^a State University «Uzhhorod National University», Uzhhorod, Ukraine

^b Enamine Ltd., Kyiv, Ukraine

* e-mail: muonysko@gmail.com

The present work reports the results of the study of the electrophilic heterocyclization of terminal alkynyl thioethers of quinazoline-4-one under the action of halogens. Starting 2-(but-3-in-1-ylthio)-3-phenylquinazolin-4(3H)-one and 2-(pent-4-in-1-ylthio)-3-phenylquinazolin-4(3H)-one were prepared by alkylation of 2-thioxoquinazolin-4-one with butynyl and pentynyl bromide in an alcoholic-alkaline medium, respectively. It was determined that the interaction of 2-(but-3-in-1-ylthio)-3-phenylquinazolin-4(3H)-one with bromine, iodine and iodine bromide is regio- and stereo-selective and leads to the formation of 1-(halogenomethylidene)-6-oxo-5-phenyl-2,3,5,6-tetrahydro-1H-[1,3]thiazino[3,2-a]quinazolinium halides of angular structure as *E*-isomers. On the contrary, the halogen-induced heterocyclization of 2-(pent-4-in-1-ylthio)-3-phenylquinazolin-4(3H)-one leads to the annelation of thiazepine cycle to quinazoline core with formation of *E*-1-(bromomethylidene)-7-oxo-6-phenyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-[1,3]thiazepino[3,2-a]quinazolinium tribromide and *E*-1-(iodomethylidene)-7-oxo-6-phenyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-[1,3]thiazepino[3,2-a]quinazolinium monobromide. It was found that an increase in the carbon length of the terminal alkynyl substituent by one methylene group affects the regioselectivity of the halocyclization process, but does not affect the stereoselectivity.

Keywords: 2-(but-3-in-1-ylthio)-3-phenylquinazolin-4(3H)-one; 2-(pent-4-in-1-ylthio)-3-phenylquinazolin-4(3H)-one; halogenoheterocyclization; regio-(stereo-)selectivity; [1,3]thiazino[3,2-a]quinazolinium halides; [1,3]thiazepino[3,2-a]quinazolinium halides.

REFERENCES

- Haleha OV, Povidaichyk MV, Svalyavin OV, Ostapchuk EM, Onysko MYu. Synthesis and conversion of thiazinobenzothiazolium salts. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. 2023; (2): 61-66. (in Ukrainian). doi: 10.32434/0321-4095-2023-147-2-61-66.
- Kut D, Kut M, Svalyavin O, Onysko M, Lendel V. Halogenoheterocyclization of terminal and internal 2-allylthio-3-methyl(phenyl)-7-trifluoromethylquinazolin-4-ones. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem.* 2022; 197(12): 1255-1262. doi: 10.1080/10426507.2022.2085275.
- Slivka M, Korol N. Synthesis of mononuclear heterocycles via electrophilic cyclization. *Monatsh Chem.* 2022; 153: 1-8. doi: 10.1007/s00706-021-02869-6.
- Slivka MV, Korol NI. Condensed pyridopyrimidines and pyridopyrazines containing a bridgehead nitrogen atom: synthesis, chemical properties and biological activity. *Curr Org Chem.* 2021; 25(12): 1429-1440. doi: 10.2174/1385272825666210525154330.
- Kut MM, Onysko MY. Synthesis of functionalized azolo(azino)quinazolines by electrophilic cyclization (microreview). *Chem Heterocycl Compd.* 2021; 57: 528-530. doi: 10.1007/s10593-021-02937-z.
- Kut MM, Onysko MY. Aryltellurium trihalides in the synthesis of heterocyclic compounds (microreview). *Chem Heterocycl Compd.* 2020; 56: 503-05. doi: 10.1007/s10593-020-02688-3.
- Slivka M, Onysko M. The use of electrophilic cyclization for the preparation of condensed heterocycles. *Synthesis.* 2021; 53(19): 3497-3512. doi: 10.1055/s-0040-1706036.
- Slivka M, Korol N, Pantyo V, Baumer V, Lendel V. Regio- and stereoselective synthesis of [1,3]thiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-7-ium salts via electrophilic heterocyclization of 3-S-propargylthio-4H-1,2,4-triazoles and their antimicrobial activity. *Heterocycl Commun.* 2017; 23(2): 109-113. doi: 10.1515/hc-2016-0233.
- Slivka M, Krivovjaz A, Slivka M, Lendel V. Stereoselective synthesis of (*E*)-halomethylidene[1,3]thiazolo[3,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidinium and analogous [1,3]oxazolo[3,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidinium halides starting from 3-*N*-substituted 2-propargylthio(oxy)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-ones. *Heterocycl Commun.* 2013; 19(3): 189-193. doi: 10.1515/hc-2013-0036.
- Zborovskii YL, Orysyk VV, Dobosh AA, Staninets VI, Pirozhenko VV, Chernega AN. Heterocyclization reactions of 2-(2-propynylthio)-4(1H)-quinazolinone derivatives when treated with electrophilic and nucleophilic reagents. *Chem Heterocycl Compd.* 2003; 39: 1099-1106. doi: 10.1023/B:COHC.0000003532.58469.cc.
- Kut DZh, Kut MM, Onysko MYu, Lendel VG. Electrophilic cyclization of propargyl thioethers of 3-methyl(phenyl)-2-(prop-2-yn-1-ylthio)-7-(trifluoromethyl)quinazolin-4(3h)-ones by tellurium tetrahalides. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. 2021; (6): 40-44. (in Ukrainian). doi: 10.32434/0321-4095-2021-139-6-40-44.
- Lakham R, Singh OP. Syntheses of some new 4(3H)-quinazolinones as potential CNS active agents. *Arch Pharm.* 1985; 318(3): 228-238. doi: 10.1002/ardp.19853180310.